

DE PRAKTIJK

„Coin lesion” in de long

Overzicht van de diagnostische aanpak

T. GHILLEMIJN^{1, 3}, W. VAN MOERKERCKE¹, R. DEMAN²

Samenvatting

Vaak wordt men met een „coin lesion” – of wat men ook een „solitary pulmonary nodule” (SPN) noemt – geconfronteerd. Het komt er dan op aan een juiste diagnostische houding aan te nemen om hieraan een zo doeltreffend mogelijk beleid te kunnen koppelen.

Aan de hand van een casus worden enkele veelvoorkomende problemen aangekaart. In een kort literatuuroverzicht wordt gepoogd een mogelijke strategische uitwerking aan te bieden.

Ziektegeschiedenis

Een 71-jarige patiënt biedt zich aan op de dienst spoedgevallen wegens toenemende dyspneu sinds enkele dagen. Sinds een 2-tal weken ondervindt patiënt ook een drukkende last in beide kuit. Uit de voorgeschiedenis komen een appendectomie, een radicale prostatectomie en een totale heupprothese links naar voren. Biochemisch onderzoek toont de volgende waarden (normale waarden tussen haakjes): D-dimeren: 8.820 (0-500 µg/l), gammaglutamyltransferase: 84 (11-50 E/l), troponine T: < 0,001 µg/l.

Rechts suprahilair wordt op de thoraxröntgenfoto een wazige verdichting gezien (fig. 1). Daar differentiaaldiagnostisch een onderliggende longembolie wordt vermoed, verricht men een computertomografie (CT) van de thorax (fig. 2). Deze brengt bilaterale longembolie alsook een suprahilaire nodulus in de rechterbovenkwab aan het licht. Bijkomende bepaling van de tumormerkers toont de volgende waarden: carcino-embryonaal antigeen (CEA): 3,0 (0,0-5,0 ng/ml), neurospecifiek enolase (NSE): 5,97 (< 12,5 µg/l) en prostaatspecifiek antigeen (PSA): 0,0150 (0,0-4,0 ng/ml).

Na een duplexonderzoek van de onderste ledematen, dat een bilaterale diepe veneuze trombose (DVT) toont, wordt met laagmoleculaire heparinen (LMWH's) gestart. Een echocardiografisch onderzoek bevestigt een ejectiefractie van 60% en kan geen pulmonale hypertensie in het licht stellen.

Een bronchoscopie kan geen letsels objectiveren. Een positron-emissietomografie (PET) bevestigt een hypermetabool letsel in de rechterbovenkwab alsook hypermetabole foci in de klierregio IV rechts en para-aortisch (VI) (fig. 3). In tweede instantie wordt een transthoracale punctie van het letsel uitgevoerd. Daarin worden cytologisch maligne

cellen suggestief voor een niet-kleincellig carcinoom gevonden. Een bijkomende mediastinoscopie van de verdachte lymfeklieren in regio IV rechts blijkt negatief, waarna een lobectomia superior rechts uitgevoerd wordt. Pathologisch-anatomisch onderzoek van het gerececeerde vlak bevestigt de diagnose van ongedifferentieerd (niet-kleincellig) carcinoom in stadium pT1N1M0.

Adjuverende chemotherapie wordt niet toegediend gezien de leeftijd en de weigerachtige houding van de patiënt. Gelet op de bilaterale DVT wordt in de v. cava inferior een v.-cavafilter geplaatst. Het betreft hier dus een nieuwe diagnose van een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met secundaire paraneoplastische trombo-embolische pathologie onder de vorm van een bilaterale DVT en longembolie.

De toestand van de patiënt gaat 5 maanden na diagnose snel achteruit waarbij diffuse botmetastasering (lumbosacrale regio en pelvis) alsook doorgroei in de thoraxwand optreden. Naar aanleiding van verwardheid wordt een CT van de hersenen uitgevoerd, die hersenmetastasering aantoonde.

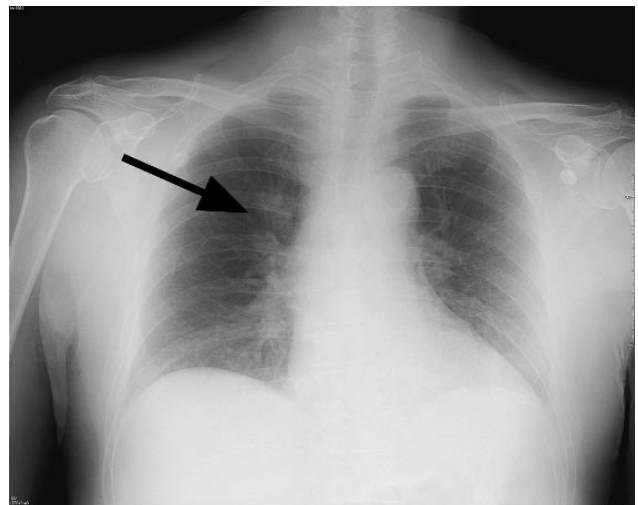


Fig. 1: Röntgenfoto van de thorax.

¹ Dienst interne geneeskunde, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

² Dienst Pneumologie-Allergologie, AZ Groeninge, Kortrijk.

³ Correspondentieadres: dr. T. Ghillemin, Sterrenveld 28 bus 1.1, 1970 Wezembeek-Oppem, e-mail: tracyghillemin@hotmail.com, dr. W. Van Moerkercke, Kapucijnenvoer 51 bus 3, 3000 Leuven; e-mail: wouter.vanmoerkercke@scarlet.be



Fig. 2: Computertomografie van de thorax.

Bespreking

Definitie

Het juist omschrijven van het concept „coin lesion” is fundamenteel. Een veel gehanteerde definitie is de volgende: „een solitaire longnodulus wordt radiologisch gedefinieerd als een intraparenchymateus longletsel met een diameter kleiner dan 3 centimeter en zonder geassocieerde atelectase of adenopathieën” (1). Letsels groter dan 3 cm worden longmassa's genoemd.

Voorkomen

Als men een röntgenfoto van de thorax bestudeert, wordt men in ongeveer 1 van de 500 gevallen met een solitaire pulmonale nodulus (SPN) geconfronteerd (1-5). Vaak betreft het zelfs een toevallige bevinding op zowel de röntgenfoto als de computertomografie van de thorax. Belangrijk om weten is dat tot 30% van de longcarci-

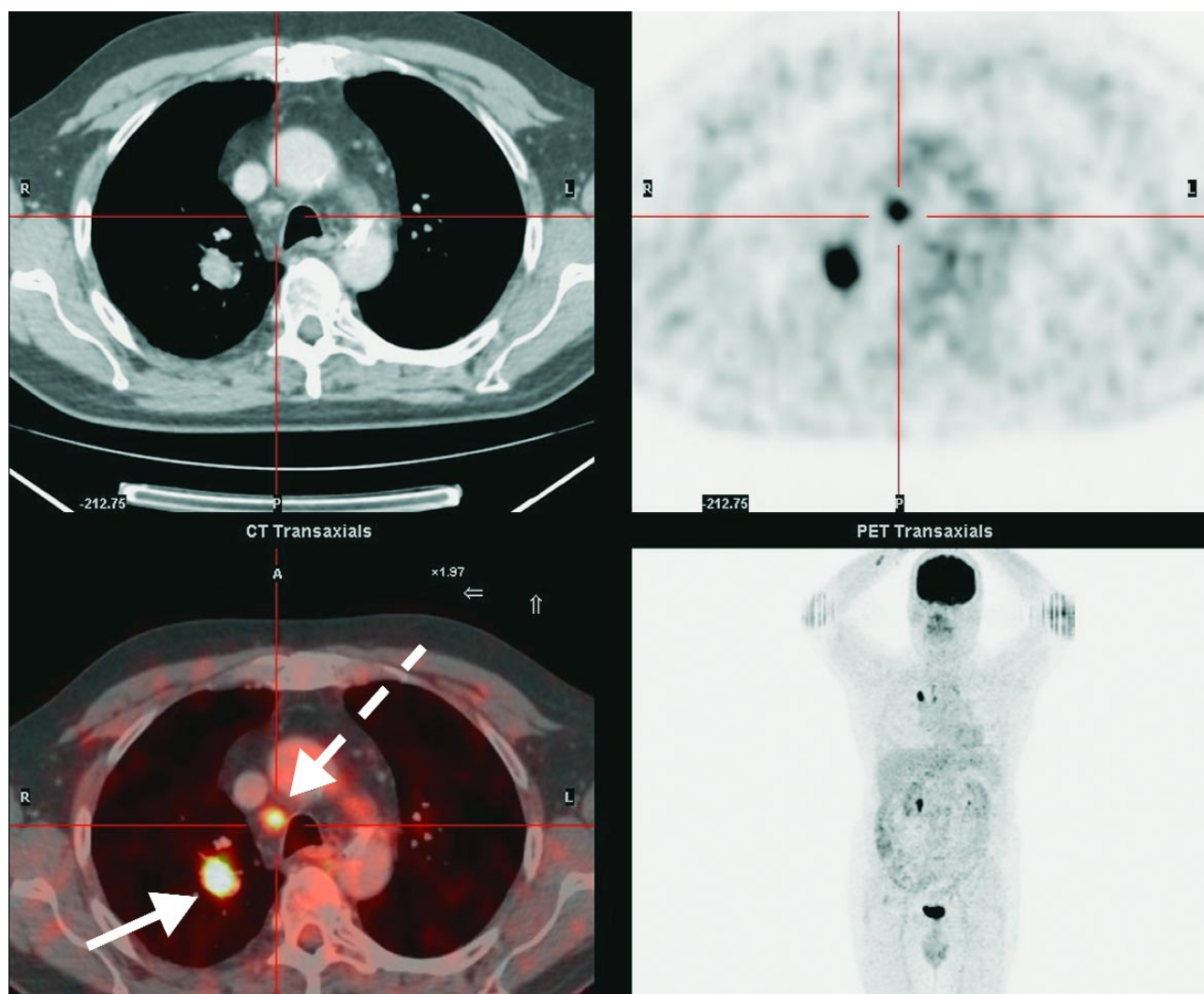


Fig. 3: PET-onderzoek (witte pijl: nodulus; onvolledige pijl: adenopathie paratracheaal rechts).

TABEL 1

Differentiaaldiagnose van „coin lesion” (5, 6, 9).

Neoplastisch:	
– Maligne:	Bronchuscarcinoom Primair pulmonaal lymfoom Pulmonaal carcinoïd Solitaire metastase
– Benigne:	Hamartoom Chondroom
Inflammatoir:	
– Infectieus:	Granuloom (tuberculose, fungi) <i>Nocardia</i> Pneumonie Absces
– Niet-infectieus:	Reumatoïde artritis Wegenergranulomatose
Vasculair:	
	Arterioveneuze malformatie Infarct Hematoom
Congenitaal:	
	Bronchiale atresie Sequestratie
Andere:	
	Corpus alienum, extern letsel (tepel, ecg-lead) Pseudotumor Pleurale plaques of massa

nomen zich voordoet als een coin lesion (6, 7). Het komt er dan op aan adequaat en snel te reageren aangezien de helft van de gediagnosticeerde longcarcinomen op het moment van diagnose reeds een extrapulmonale verspreiding kennen (1, 8).

Niet iedere SPN blijkt effectief een coin lesion te zijn; zo kan men ook een geconsolideerde ribfractuur of ecg-strip met een coin lesion verwarren (5). Eveneens kunnen tepeltekening, borst- of huidletsels verkeerdelijk als een coin lesion worden geïnterpreteerd. En vaak blijkt bij verder CT-onderzoek dat er soms multiële – meestal kleinere – letsels aanwezig zijn en het solitair karakter van het letsel in twijfel getrokken kan worden.

Etiologie

Het meest belangrijke onderscheid dat dient gemaakt te worden is of het een goedaardig dan wel een kwaadaardig letsel betreft (tabel 1). Enerzijds wil men

TABEL 2

*Grootte als classificatiekarakteristiek
„Early Lung Cancer Action Project”(ELCAP)-studie
(4, 12).*

Grootte nodulus (diameter in cm)	% maligniteit
< 0,5	1
0,6-1	24
1,1-2	33
> 2	80

een nodeloze thoracotomie zo veel mogelijk vermijden, anderzijds is het ook fundamenteel om een definitieve resectie van operabele letsels te onderkennen (1, 10).

Een wat ruwe indeling betreft de volgende: enerzijds is 60% van de letsels benigne waaronder 54% granulomen en anderzijds heeft 40% een maligne karakter (35% bronchuscarcinoom, 3,5% metastasen (vooral van melanoom, sarcoom en testiscarcinoom)) (5, 11).

Classificatiekenmerken

Ter differentiatie van benigne en maligne letsels kunnen bepaalde karakteristieken nagegaan worden die op de röntgenfoto en de computertomografie van de thorax waargenomen worden. Hierna volgt een korte, doch systematische bespreking van de meest belangrijke kenmerken (tabel 2 en 3).

Als eerste kenmerk geldt de *grootte* van het letsel (6, 13). Per definitie is een coin lesion tussen 3 mm en 3 cm groot, en algemeen wordt aangenomen dat hoe kleiner de nodulus is, de kans op een benigne letsel groter wordt.

Indien de *rand* van een letsel welomlijnd is, betreft het meestal een goedaardig letsel. Het gelobuleerd karakter, spiculatie of een onregelmatige aflijning wijzen daarentegen op een vermoedelijk maligne coin lesion (1).

Zo is het „corona radiata sign” kenmerkend voor maligniteit (fig. 4). Pathofysiologisch betreft het immers een desmoplastische reactie op de tumor, waarbij fibrotische strengen infiltreren in het omgevend parenchym (11).

Bij de aanwezigheid van *cavities* is de schatting van de wanddikte en de omtrek belangrijk (1, 7). Zo wijst

TABEL 3

Overzicht van de de classificatiekarakteristieken.

Classificatie-kenmerken	Rand-karakteristiek	Cavities	Calcificaties	Groeisnelheid	Attenuatie-coëfficiënt (hounsfield-eenheden)
<i>Benigne letsels</i>	welomlijnd	wand < 4 mm vaak benigne	– popcornachtig – diffuus homogeen – gelamineerd concentrisch – centraal calcificatiepatroon	× < 3 dagen × > 400 dagen	× < 15
<i>Maligne letsels</i>	– gelobuleerd – gespiculeerd – onregelmatig	wand > 16 mm vaak maligne	– excentrisch – stippelpatroon	tussen 30 à 400 dagen	× > 20



Fig. 4: „Corona radiata sign”.

een wand dikker dan 16 mm vaak op een maligne karakter van de SPN. Een dikte van minder dan 4 mm doet een meer benigne karakter vermoeden. Een cavitatie is het resultaat van centrale necrose van de tumor of van abcedatie secundair aan bronchusobstructie.

Het voorkomen van een *luchtbronchogram* wijst meer in de richting van een adeno- of een bronchoalveolair carcinoom. Een luchtbronchogram ontbreekt vaak omdat een bronchiale occlusie aanwezig is.

Bij *calcificaties* worden zowel goedaardige als meer kwaadaardige patronen beschreven (3, 11, 13, 14). De volgende vier patronen zijn kenmerkend voor benigne calcificaties: vooreerst is een popcornachtig beeld eerder suggestief voor een hamartoom; daarnaast zijn er de difuus homogene, gelamineerd-concentrische en centrale calcificatiepatronen die typisch postinfectieus voorkomen. De hogerbeschreven patronen zijn betrouwbare indicatoren voor goedaardigheid, doch 40 tot 60% van de benigne letsels bevatten geen calcificaties. De excentrische of gestippelde patronen pleiten dan weer voor maligniteit. Radiografie met een laag kilovoltage laat een betere beoordeling van de aanwezigheid van calcificaties binnen een SPN toe (6).

De aanwezigheid van intranodulair vet (attenuatiecoëfficiënt van -40 tot -120 hounsfield-eenheden (HE) is bij 50% van de hamartomen op CT van de thorax waarneembaar en betekent een betrouwbare indicator voor goedaardigheid (4, 6).

Reeds meer dan 50 jaar wordt de *groeisnelheid* – vertaald in verdubbelingstijd – gehanteerd als parameter ter verdere differentiatie van coin lesions (15, 16). De verdubbelingstijd voor maligne letsels ligt tussen 30-400 dagen (waarbij het bronchoalveolair carcinoom en het bronchiaal carcinoïd uitzonderingen kunnen vormen). Het is belangrijk op te merken dat het hier een vergelijking van volumens betreft, en niet van diameter (7)! Anderzijds echter mag men niet al te sterk vasthouden aan de stelregel, waarbij men een radiologische stabiliteit gedurende 2 jaar als benigne beschouwde. Deze regel wordt immers meer en meer in vraag gesteld gezien de slechts matige voorspellende waarde van 65% (15).

Daarenboven is het ook moeilijk om voor een SPN kleiner dan 1 cm diameter de verdubbelingstijd adequaat te beoordelen.

Een laatste kenmerk betreft de *attenuatiecoëfficiënt* waar een toename van minder dan 15 HE op een CT van de thorax met contrast pleit voor een benigne letsel en een toename van meer dan 20 HE suggestief is voor een maligne letsel.

Diagnostische aanpak

Bayesianalyse

Vroeger was de traditionele benadering van een coin lesion gesteund op de evaluatie van zowel patiëntkarakteristieken als radiologische kenmerken (2, 18). Dit was gebundeld in het concept van het theorema van Bayes, waar de waarschijnlijkheid van kwaadaardigheid werd berekend via waarschijnlijkheidsratio's („likelihood ratios”) voor bepaalde radiologische en klinische bevindingen. Aan deze waarschijnlijkheidsberekening wordt een kosteneffectieve strategie („decision analysis”) gekoppeld (18). De meest kosteneffectieve methode voor de benadering van een SPN hangt immers vooral af van de waarschijnlijkheid van maligniteit (2, 3, 15). Op de verdere details wordt niet ingegaan, gelet op de geringe klinische relevantie in de huidige praktijk.

Klinische kenmerken zijn de volgende: leeftijd, risicofactoren zoals nicotineabusus, blootstelling aan carcinogenen (o.a. asbest), maligniteit in de voorgeschiedenis (bv. maligne melanoom) of vroegere longpathologie. Als laatste is bewezen dat een symptomatische patiënt met een coin lesion (bv. bij hemoptoe) meer kans heeft op een maligne SPN (13).

De belangrijkste *radiologische bevindingen* werden reeds eerder aangehaald. Het is belangrijk op te merken dat endobronchiale uitbreiding, uitbreiding naar longvenen en focale retractie van de aanliggende pleura bijkomende kenmerken zijn die wijzen op maligniteit (17).

Via anamnese, klinisch onderzoek, een risicofactorenstratificatie gebaseerd op bovenstaand theorema van Bayes en conventionele radiologie (röntgenfoto en CT van de thorax) kan een eerste onderverdeling gemaakt worden in benigne, maligne en onbepaalde („indeterminate”) noduli (2, 4, 8). Vooral deze laatste groep vergt bijkomende diagnostiek (zie verder) aangezien bij benigne noduli een afwachende houding wordt aangenomen en onmiddellijk tot chirurgische resectie wordt overgegaan indien het een vermoedelijk maligne SPN betreft. Het is ook belangrijk aan te halen dat enkel biopsie en het hierbij bekomen histopathologisch correlaat van een coin lesion een definitieve diagnose toelaat (3).

Medische beeldvorming

Een SPN is bij definitie een radiologische bevinding (zie eerder). Daaruit volgt dan ook dat de medische beeldvorming intrinsiek tot de diagnostische uitwerking van

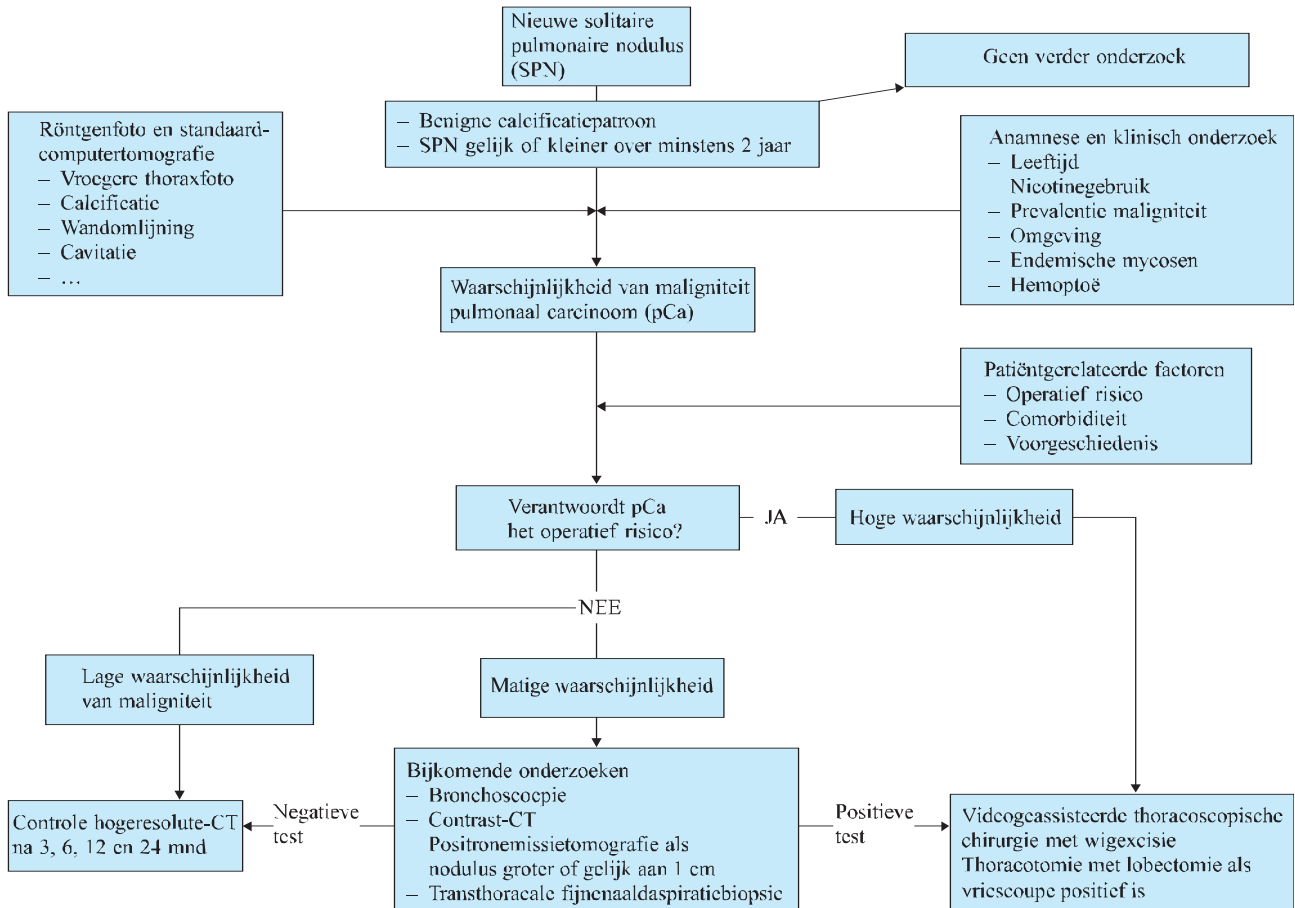


Fig. 5: Stroomdiagram voor de diagnostische aanpak van een solitaire pulmonaire nodulus.

een SPN behoort (1). Het niet-invasief benaderen van een SPN om een onderscheid te maken tussen een potentieel benigne of maligne coin lesion is het doel van de radiologische methoden die aangewend worden in de uitwerking van een SPN (6). In 2003 verschenen de richtlijnen voor de evaluatie van een SPN, zoals geformuleerd door het American College of Chest Physicians Expert Panel (19). Een andere richtlijn – minder bruikbaar voor klinici – betreft de richtlijnen opgesteld door het American College of Radiology (ACR Appropriateness Criteria) (19). Een algemene benadering kan teruggevonden worden in het stroomdiagram (fig. 5).

Een *röntgenfoto van de thorax* – als initieel onderzoek – laat een eerste evaluatie toe van de grootte en de groeisnelheid van een nodulus, alsook een appreciatie van de rand van de SPN en de aanwezigheid van calcificaties (2, 8).

Met een *CT van de thorax* daarentegen is een beter anatomisch detail mogelijk en zijn calcificaties beter te zien; ook bestaat de mogelijkheid van CT-geleide puncties en virtuele bronchoscopie door middel van 3D-reconstructies. Een probleem van de alsmaar toenemende kwaliteit van CT-beelden vormt wat men „ditzels” noemt: kleine, subpleurale noduli die waargenomen worden, doch waarbij men nog niet goed weet welke houding aan te nemen voor de follow-up van deze letsels (4, 20).

Men kan de densiteit van een nodulus bepalen, uitgedrukt in HE. Zo kan men een beter onderscheid maken tussen bv. calcificaties enerzijds en de aanwezigheid van vet in een hamartoom anderzijds. Noduli kunnen d.m.v. deze CT-densitometrie ook ingedeeld worden in „niet-solide” (ook matglasverdichting („ground-glass opacity”) genoemd), deels solide en solide noduli (12, 17). Anderzijds laat een contrastonderzoek ook toe zich via de graad van aankleurung een idee te vormen over het al dan niet maligne karakter.

Zo is een toename van > 20 HE suggestief voor het maligne karakter, terwijl een toename met minder dan 15 HE eerder voor een benigne letsel pleit.

Nieuwe CT-technieken laten een volumetrische analyse toe, wat een betere schatting van de groeisnelheid en de verdubbelingstijd met zich meebrengt (16).

Positronemissietomografie (PET) maakt een functioneel-metabole analyse van een coin lesion mogelijk (2, 17). Via een metabool substraat, waaraan een radio-isotoop wordt gekoppeld, kijkt men naar bepaalde metabole processen waarbij fluorodeoxyglucose (FDG) het meest gebruikt wordt. Een lage FDG-opname pleit eerder voor het benigne karakter van een SPN, maar een fout-negatief resultaat is mogelijk indien het een broncho-alveolair carcinoom, een carcinoïdtumor of een letsel kleiner dan 1 cm betreft (17). Een hoge FDG-opname is

vaak aanwezig bij maligne coin lesions, maar infectieus-inflammatoir processen (bv. actieve tbc, histoplasmosis, ...) zijn verantwoordelijk voor een fout-positief resultaat (10). PET heeft een sensitiviteit van 92-95% en een specificiteit van 88-90% voor het opsporen van kanker in geval van een SPN (21). Een meta-analyse verricht door Gould et al. objectiverde een sensitiviteit van 96,8% met een specificiteit van 77,8% (1).

PET biedt vooral waarde bij de evaluatie van de eerder aangehaalde onbepaalde noduli en coin lesions waarbij de waarschijnlijkheid van maligniteit intermediair is (20-80%). Binnen deze laatste groep vormt PET het ideale onderzoek bij letsels groter dan 1 cm (21, 22). De eerder beperkte beschikbaarheid en de hogere kost worden vaak als nadeel aangehaald, doch zijn in hun context te relativiseren: zo is het verrichten van PET op langere termijn wellicht goedkoper omdat heel wat onnodige chirurgische ingrepen vermeden kunnen worden. PET speelt een bijzonder belangrijke rol in het verder uitwerken van de staging en in de follow-up van een longcarcinoom, maar dit valt buiten het bestek van dit artikel (23, 24).

Kernspintomografisch onderzoek (MRI) heeft een eerder beperkte rol voor de verdere evaluatie van een SPN, maar laat een betere anatomische inschatting toe van pancoasttumoren en letsels van de sulcus superior (1, 5). Ingroei door de thoraxwand wordt beter beoordeeld (8).

Echografie is een additionele techniek om invasie in de thoraxwand te beoordelen, doch in dit geval kan niet meer van een coin lesion gesproken worden. Echo-geleide puncties van zowel pleuravocht als perifeer gelegen letsels zijn een bijkomend voordeel (zie verder). De opkomst van de *endobronchiale echografie* om bronchoscopieën en punctiebiopsieën te begeleiden zorgt voor een herwaardering van de echografie in de pneumologie (25-28). Men bekomt een goede beoordeling van zowel de bronchiale wand als van de aanliggende mediastinale structuren (26). Zo wordt het mogelijk om kleine letsels op een vlottere manier aan te prikken en hogere successen te boeken in het bekomen van een histopathologische diagnose door middel van bronchoscopie.

Invasieve technieken

Als met niet-invasieve medische beeldvorming geen exact beeld over een coin lesion kan gevormd worden, wordt een toevlucht genomen tot meer invasieve onderzoeken. Het betreft dan vooral de verdere evaluatie van de onbepaalde noduli (15).

Bronchoscopie is hierbij het basisonderzoek. De hiermee geboekte successen zijn afhankelijk van de grootte van een nodule, alsook van de nabijheid van het letsel ten opzichte van de bronchiaalboom (3, 4). Zoals eerder vermeld, kan endobronchiale echografie een bijkomend voordeel opleveren wat de betere aanprikbaarheid van letsels tijdens de bronchoscopische procedure betreft (25, 26). Meer algemene voorwaarden zijn natuurlijk de aanwezigheid van kanker in de

desbetreffende studiepopulatie enerzijds en de ervaring van de uitvoerder anderzijds. Bronchoscopie is een laagrisicoprocedure waarbij pneumothorax en mineure bloedingen de meest voorkomende complicaties zijn.

Transthoracale puncties worden vaak verricht bij perifere noduli als het bekomen van een histopathologisch correlaat de aanpak kan bijsturen (15). Het betreft een techniek die eerst beschreven en verricht werd door Leyden in 1883 en in de jaren zestig van de vorige eeuw een herwaardering kende (13). De punctie is makkelijker in de bovenkwab te verrichten aangezien daar de ademhalingsbewegingen minder uitgesproken zijn. Het is belangrijk op te merken dat het eerder een aspiratie dan wel biopsie betreft, zodat het ook eerder een cytologisch dan wel een histopathologisch onderzoek van de desbetreffende coin lesion betreft (20). Verwikkelingen zijn een pneumothorax (waarbij slechts tot 15% van de patiënten een thoraxdrain nodig heeft), eerder zelfbeperkende bloedingen alsook luchtembolisatie en verspreiding van maligne cellen over het punctietraject (12, 13, 20). De punctie kan fluoroscopisch alsook via CT begeleid worden om de kans op complicaties zo min mogelijk te maken (13, 20). Een unieke long, pulmonale hypertensie, bloedingsdiathese en ernstig COPD of vasculaire misvormingen zijn contra-indicaties (1).

Een *thoracoscopie*, ook soms „video-assisted thoracoscopic surgery” (VATS) genoemd, laat een vermindering van de verblijfsduur toe in vergelijking met de thoracotomie, en gaat ook gepaard met een verminderde perioperatieve morbiditeit (3). Tot bij 24% van de patiënten blijkt een conversie naar open thoracotomie noodzakelijk zo met een thoracoscopische aanpak wordt gestart.

Thoracotomie is een zowel diagnostische als therapeutische methode en op zich de meest definitieve, maar ook de meest invasieve procedure om tot een uiteindelijke diagnose te komen (4, 29).

Besluit

Aan de hand van de beschreven casus is het duidelijk dat de aanpak van een coin lesion niet altijd even voor de hand ligt, en soms ook tot frustraties bij de clinicus kan leiden.

Het is belangrijk om van in het begin een adequate houding aan te nemen, enerzijds gebaseerd op de schatting van de waarschijnlijkheid van maligniteit van de desbetreffende coin lesion, maar anderzijds ook rekening houdend met de mogelijkheden van mogelijke diagnostiek en hierbij het afwegen van de juiste indicaties.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

Approach of a solitary pulmonary nodule

A clinician is frequently confronted with the occurrence of a coin lesion or solitary pulmonary nodule (SPN) on a chest radiograph. The most appropriate diagnostic approach is not always as obvious as one would expect.

Drawing upon the hereby reported case, we summarize the possible diagnostic strategies based on a literature review. The most important differentiation to be made between benign and malignant lesions includes as well to avoid an unnecessary and invasive thoracotomy as to resect definitively and as soon as possible a malignant SPN.

Literatuur

1. TAN BB, FLAHERTY KR, KAZEROONI EA, IANNETTONI MD. The solitary pulmonary nodule. *American College of Chest Physicians. Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 89S-96S.
2. OST D, FEIN A. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (Pt 1): 782-787.
3. OST D, FEIN AM, FEINSILVER SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348: 2535-2542.
4. LAURENT F, RÉMY J. Stratégie de prise en charge des nodules pulmonaires. *J Radiol* 2002; 83 (12 Pt 1): 1815-1821.
5. GAUDE GS, PINTO MJ. Evaluation of solitary pulmonary nodule. *J Postgrad Med* 1995; 41: 56-59.
6. ERASMUS JJ, CONNOLLY JE, McADAMS HP, ROGGLI VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000; 20: 43-58.
7. RUBENS MB, PADLEY SP. Tumours of the lung. In: Sutton D, ed. *Textbook of radiology and imaging*. Edinburgh: Elsevier Science Ltd, 2003: 107-130.
8. HOLLINGS N, SHAW P. Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Respir J* 2002; 19: 722-742.
9. WEINBERGER SE. Differential diagnosis and evaluation of the solitary pulmonary nodule. *UpToDate* 2006; 14.1.
10. LEE JK, SAGEL SS. Lung. In: Lee JK, Sagel SS, Stanley RJ, eds. *Computed body tomography with MRI correlation* (4th edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 480-485.
11. EISENBERG R. Solitary pulmonary nodules. In: Eisenberg RL, ed. *Clinical imaging: an atlas of differential diagnosis* (4th edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 44-51.
12. LIBBY DM, SMITH JP, ALTORKI NK, PASMANTIER MW, YANKELEVITZ D, HENSCHKE CI. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest* 2004; 125: 1522-1529.
13. CHAFFEY MH. The role of percutaneous lung biopsy in the workup of a solitary pulmonary nodule. *West J Med* 1988; 148: 176-181.
14. PUGATCH RD. Radiologic evaluation in chest malignancies. A review of imaging modalities. *Chest* 1995; 107 (6 Suppl): 294S-297S.
15. ERASMUS JJ, McADAMS HP, CONNOLLY JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics* 2000; 20: 59-66.
16. KOSTIS WJ, YANKELEVITZ DF, REEVES AP, FLUTURE SC, HENSCHKE CI. Small pulmonary nodules: reproducibility of three-dimensional volumetric measurement and estimation of time to follow-up CT. *Radiology* 2004; 231: 446-452.
17. BUNYAVIROCH T, COLEMAN RE. PET evaluation of lung cancer. *J Nucl Med* 2006; 47: 451-469.
18. GOULD MK, LILLINGTON GA. Strategy and cost in investigating solitary pulmonary nodules. *Thorax* 1998; 53 Suppl 2: S32-S37.
19. HOLTEN KM. How should we evaluate a solitary pulmonary nodule found on chest x-ray? *J Fam Pract* 2004; 53: 463-464.
20. SHAFFER K. Role of radiology for imaging and biopsy of solitary pulmonary nodules. *Chest* 1999; 116 (6 Suppl): S519-S522.
21. LYNCH TJ, WRIGHT C, CHOI NC, AQUINO SL, MARK EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 26-2004: A 56-year-old woman with cough and a lung nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 809-817.
22. DETTERBECK FC, FALEN S, RIVERA MP, HALLE JS, SOCINSKI MA. Seeking a home for a PET, part 1: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of pulmonary nodules or masses. *Chest* 2004; 125: 2294-2299.
23. DETTERBECK F, FALEN S, RIVERA MP, HALLE JS, SOCINSKI MA. Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004; 125: 2300-2308.
24. DETTERBECK FC, VANSTEENKISTE JF, MORRIS DE, DOOMS CA, KHANDANI AH, SOCINSKI MA. Seeking a home for a PET, part 3: Emerging applications of positron emission tomography imaging in the management of patients with lung cancer. *Chest* 2004; 126: 1656-1666.
25. HERTH FJ, EBERHARDT R, BECKER HD, ERNST A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in fluoroscopically invisible solitary pulmonary nodules: a prospective trial. *Chest* 2006; 129: 147-150.
26. KURIMOTO N, MIYAZAWA T, OKIMASA S, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* 2004; 126: 959-965.
27. WANG KP. Is endobronchial ultrasound necessary for transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodule? *Chest* 2006; 130: 1277-1278.
28. DOOMS CA, VERBEKEN EK, BECKER HD, DEMEDTS MG, VANSTEENKISTE JF. Endobronchial ultrasonography in bronchoscopic occult pulmonary lesions. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 121-124.
29. SAWABATA N, YOKOTA S, MAEDA H, et al. Diagnosis of solitary pulmonary nodule: optimal strategy based on nodal size. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 105-108.